

Rola TGF- β w skórnej fotodestrukcji i kancerogenezie

The role of TGF- β in photodegradation and carcinogenesis

Magdalena Ciężyńska¹, Igor Bednarski¹, Aleksandra Lesiak²

¹Koło Studenckie przy Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Praca finansowana z projektu NCN 2012/05/B/NZ5/01885 oraz funduszu pracy statutowej UM w Łodzi 503/1–152–01/503–11–002.

STRESZCZENIE

W prawidłowych warunkach transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β) pełni kluczową rolę w procesie rozwoju embrionalnego organizmu. Do jego aktywacji dochodzi również podczas regeneracji i naprawy tkanek. Zaburzenia procesów kontrolowanych przez tę cytokinę mogą predysponować do zapoczątkowania między innymi kancerogenezy. Szlak sygnalizacyjny TGF- β /Smad jest bardzo złożonym, ale zarazem precyzyjnie regulowanym procesem. Odgrywa ważną rolę nie tylko podczas rozwoju, ale także przez całe życie wpływa na utrzymanie homeostazy organizmu.

Rola białka TGF- β została dotychczas potwierdzona w rozwoju kancerogenezy wielu typów nowotworów. Dostępne dane dotyczące dysregulacji ścieżki TGF- β /Smad wskazują na niewątpliwą rolę w nowotworzeniu nie tylko raka piersi czy trzustki, ale także niektórych nowotworów skóry. Rola tej cytokiny i białek jej szlaku w rozwoju raka podstawnkomórkowego pozostaje dyskusyjna. Promieniowanie ultrafioletowe (UV) jest głównym czynnikiem rozwoju zarówno raka podstawnkomórkowego, jak i przyczyną fotodestrukcji skóry. Ma ono zdolność do dysregulacji funkcji wielu czynników wzrostu, w tym również TGF- β . Badania dotyczące roli tej cytokiny, jak i białek biorących udział w przekazywaniu jej sygnałów wydają się być zatem uzasadnione. Niniejszy artykuł przedstawia obecną wiedzę na temat roli TGF- β w procesach prowadzących do zjawiska fotodestrukcji skóry oraz powstawania raków podstawnkomórkowych.

Forum Derm. 2016; 2: 2, 60–63

Słowa kluczowe: transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β), kancerogeneza, fotodestrukcja, rak podstawnkomórkowy

ABSTRACT

Transforming growth factor beta (TGF- β) plays an important role in regulating cell growth and extracellular matrix synthesis. TGF- β stimulates proliferation of fibroblasts in the connective tissue and it is responsible for regeneration of tissues. Disturbances in processes controlled by this cytokine could lead to the carcinogenesis. TGF- β /Smad pathway in cell growth is a very complex and precisely regulated process. This is a crucial factor not only active during the human development but also during the entire human life, where is responsible for the maintenance of homeostasis.

It has been already proven that TGF- β signalling plays an important role in skin carcinogenesis. Available data regarding path dysregulation of TGF- β /Smad indicate unquestionable contribution to tumorigenesis of breast, pancreas or skin cancers. The certain role of this cytokine and proteins of pathway in tumorigenesis still remains questionable. Analyses indicate that UV irradiation alters the TGF- β /Smad pathway in human skin and these alterations may contribute to UV-induced human skin photoaging and skin cancer. This article presents the current knowledge about the role of TGF- β in process of photodegradation and tumorigenesis of skin.

Forum Derm. 2016; 2: 2, 60–63

Key words: transforming growth factor beta (TGF- β), carcinogenesis, photodegradation, basal cell carcinoma

WPROWADZENIE

Cytokiny są ważnymi białkami, które odgrywają istotną rolę w utrzymaniu homeostazy tkanek. Biorą udział w procesach proliferacji, różnicowania oraz apoptozy komórek, poprzez co regulują wiele reakcji zarówno odpornościowych, jak i zapalnych, ale także procesów rozwoju i regeneracji. Wiele danych wskazuje, że cytokiny uczestniczą również we wszystkich etapach kancerogenezy. Rozwój nowotworu

charakteryzuje się wieloma zaburzeniami wytwarzania tych białek. Wraz z zaawansowaniem kancerogenezy dochodzi do pogłębiania nieprawidłowej produkcji cytokin [1].

Transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF- β , *transforming growth factor beta*) jest wielofunkcyjną cytokiną, która przez oddziaływanie na wiele białek uczestniczących w regulacji cyklu komórkowego, wpływa na wzrost i różnicowanie komórek. Oddziałuje na liczne

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak, Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, plac J. Hallera 1, bud. 6,
e-mail: aleksandra.lesiak@umed.lodz.pl

tkanki, odgrywając przez to istotną rolę w patogenezie wielu powszechnie występujących schorzeń, takich jak toczeń rumieniowy układowy [2], stwardnienie rozsiane, choroba Alzheimera [3], a także w niektórych nowotworach, między innymi raku piersi, jajnika czy okrężnicy [4].

Sama nazwa tej cytokiny jest dość myląca, gdyż sugeruje jedynie właściwości pobudzające wzrost. Jednak oprócz zdolności stymulujących rozwój fibroblastów TGF- β jest także potencjalnym inhibitorem wzrostu. Hamowanie podziałów komórkowych dotyczy większości komórek zarówno epitelialnych skóry, endotelialnych, ale także komórek innych narządów, takich jak szpik czy wątroba. Transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF- β) reguluje również wejście komórek na szlak apoptozy [5]. Odgrywa ważną rolę między innymi w stymulacji syntezy białek zewnątrzkomórkowej macierzy, głównie w produkcji kolagenu typu I, w procesach naprawczych oraz gojenia się ran, a także w procesie angiogenezy [6].

Transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF- β) uczestniczy w jednej z najlepiej — jak dotąd — poznanych ścieżek sygnalizacyjnych w procesie przejścia nabłonkowo-epitelialnego (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*). Przejście EMT doprowadza do przekształcenia się nieruchomych i spolaryzowanych komórek nabłonkowych w komórki o fenotypie mezenchymalnym [7]. Choć proces ten w prawidłowych tkankach jest niezbędny podczas rozwoju embrionalnego, jego aktywację zanotowano również w niektórych stanach patologicznych, takich jak progresja nowotworów czy proces włóknienia [8, 9]. Jednym z głównych regulatorów EMT jest TGF- β [10]. Upośledzenie funkcji TGF- β implikuje utratę kontroli wzrostu komórek, a cytokina ta zaczyna pełnić funkcję promotora kancerogenezy i powstawania odległych przerzutów [11].

Transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF- β) jest jedną z najlepiej poznanych cytokin. Jej wpływ na rozwój takich nowotworów, jak rak piersi, jajnika czy okrężnicy jest niepodważalny. Jednak rola tej cytokiny w rozwoju raków podstawnocomórkowych jest nadal dyskusyjna. Obecnie prowadzonych jest wiele badań, których celem jest określenie wpływu promieniowania ultrafioletowego (UV) na promowanie procesów, które predysponują do rozwoju zjawiska starzenia się skóry i rozwoju raka podstawnocomórkowego (BCC, *basal cell carcinoma*). Niniejszy artykuł przedstawia obecną wiedzę na temat roli tej cytokiny w procesach predysponujących do powstania raka podstawnocomórkowego.

TGF- β — CHARAKTERYSTYKA CYTOKINY I SZLAK JEJ AKTYWACJI ZALEŻNY OD BIAŁEK SMAD

Badania nad ludzkim genomem wykazały, że 28 genów koduje białka rodziny TGF- β , na którą składa się niemal 40 cytokin, a wśród nich między innymi czynnik wzro-

stu i aktywowania (GDF, *growth and differentiation factor*), białko morfogenetyczne kości (BMP, *bone morphogenetic protein*) czy aktyniny [12]. Transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF- β) syntezowany jest w postaci białka prekursorowego, głównie przez płytki krwi. Występuje pięć izoform TGF- β , z czego trzy opisywane są u człowieka: TGF- β I, TGF- β II oraz TGF- β III, występujące w zdrowej skórze w stosunku 1 : 5 : 3 [13, 14]. Każda ze wspomnianych izoform zbudowana jest z dwóch podjednostek połączonych wiązaniem dwusiarczkowym. Oprócz podobnej budowy wszystkie wymienione izoformy wywierają zbliżone efekty na komórki poprzez aktywację tych samych receptorów dróg sygnałowych. Trzy do tej pory poznane receptory dla TGF- β (TbR-I, -II, -III) występują na powierzchni błon komórkowych wszystkich rodzajów tkanek [15].

Połączenie dimeru TGF- β do jednego z dwóch receptorów TGF- β typu II lub III powoduje aktywację szlaku podstawowego zależnego od białek Smad poprzez fosforylację i aktywację receptora TGF- β typu I. Białka Smad2 i Smad3 (R-Smad) stanowią ligandy dla receptorów TGF- β . W momencie ich aktywacji następuje utworzenie kompleksu z białkiem współpośredniczącym — Smad4 (co-Smad), które przedostaje się do jądra komórkowego, przekazując sygnał do jego wnętrza [2, 3, 10, 14–17]. Działanie antagonistyczne w stosunku do obu wspomnianych grup wywierają białka należące do grupy I-Smad (Smad6 i Smad7). Mają one właściwości inhibitujące transport informacji do jądra komórkowego, głównie poprzez współzawodnictwo z białkami R-Smad o połączenie się z receptorami lub z białkiem Smad4 [2, 3, 10, 17]. W ten sposób białka Smad regulują transkrypcję zależnych od TGF- β genów.

Przekazywanie sygnału indukowanego przez TGF- β do jądra komórkowego poprzez szlak białek z rodziny Smad nazywany jest drogą podstawową [10, 16]. Mimo iż jest to główny sposób transmisji informacji, w którym uczestniczy ta cytokina, istnieją także inne alternatywne szlaki przekazywania sygnału. Mogą być one związane z licznymi efektorami, między innymi par6, NK-kb (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), czy kinazami MAP (*mitogen-activated protein*) [5, 10, 12, 16].

ZABURZENIA EKSPRESJI TGF- β W PROCESIE FOTODESTRUKCJI SKÓRY

Wszystkie organizmy żyjące na ziemi narażone są na działanie promieniowania słonecznego, w którego skład wchodzi promieniowanie ultrafioletowe (UVR, *ultraviolet radiation*). Może ono wpływać zarówno pozytywnie, jak i negatywnie na ustrój człowieka. Zalety działania UVR opierają się przede wszystkim na syntezie witaminy D. Do szkodliwych właściwości promieniowania nadfioletowego zalicza się głównie efekty oddziaływania tego czynnika na skórę

w postaci tworzenia oparzeń słonecznych, fotodermatoz, fotostarzenia oraz tworzenia zmian przednowotworowych i nowotworowych skóry. Promieniowanie UV ma zdolność dysregulacji funkcji wielu czynników wzrostu, takich jak cytokiny, oraz obecnych na powierzchni komórek odpowiednich dla nich receptorów [18, 19].

Wiadomo że UVR ma właściwości immunomodulujące, jednak dane dotyczące wpływu tego czynnika środowiskowego na ekspresję, aktywację receptorów TGF- β oraz ścieżkę przekazu TGF- β /Smad są nadal niewyjaśnione. Quan i wsp. [13, 20] na podstawie przeprowadzonych badań wykazali prawdopodobny udział UVR w transdukcji sygnału medowanego przez TGF- β . Wykazano, że pod wpływem UVR dochodzi do wzrostu ekspresji TGF- β typu I oraz III, bez redukcji ekspresji TGF- β typu II, która jest najważniejszą izoformą w ludzkiej skórze. Dodatkowo odnotowano nadmierną inhibicję transportu informacji zależnej od Smad7, bez istotnych zmian w ekspresji białek Smad2, -3 i -4. Prowadzi to do blokady translokacji białka do jądra komórkowego, tworzenia kompleksu Smad/DNA, co w konsekwencji doprowadza do zmniejszenia ekspresji genu zależnego od TGF- β .

Autorzy niemieccy [21], analizując wpływ promieniowania UVA1 oraz UVB na ekspresję mRNA szlaku TGF- β /Smad, nie wykazali znaczących różnic pomiędzy grupami naświetlanymi UVB a nienaświetlaną grupą kontrolną, podczas gdy w grupie eksponowanej na UVA1 wykazano obniżenie ekspresji TGF- β 1 oraz białek Smad3, -4, -7. Na podstawie przeprowadzonych badań można stwierdzić, że UVA1 indukuje redukcję mRNA dla białek Smad, co nie przełożyło się znacząco na poziom transkrypcji w ciągu analizowanego czasu.

Han i wsp. [22] zaobserwowali korzystny wpływ fotoprotekcji wśród osób starszych przewlekle eksponowanych na UVR manifestujący się mniejszą ekspresją receptora dla TGF- β 2, wzrostem ekspresji białka Smad3 oraz Smad7.

Powszechnie wiadome jest, że w skórze przewlekle poddawanej działaniu promieniowania UV dochodzi do zmniejszonej produkcji kolagenu, podobnie jak w skórze starzejącej się. Związane jest to między innymi ze zmniejszoną ekspresją genu kodującego TGF- β , który odgrywa istotną rolę w syntezie między innymi właśnie kolagenu [13]. W proces ten, oprócz omawianej cytokiny, zaangażowane są także inne proteiny, takie jak czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF, *connective tissue growth factor*), pełniące funkcje dodatkowych aktywatorów produkcji kolagenu. Czynnik wzrostu tkanki łącznej (CTGF) wytwarzany jest przez aktywowane TGF- β fibroblasty [23, 24]. Dlatego też zaburzenia ekspresji TGF- β pod wpływem promieniowania UV zaburzają również syntezę CTGF. Teorię tę potwierdzili Hwang i wsp. [25], którzy zaobserwowali, że ekspresja genów TGF- β , CTGF oraz prokolagenu jest znacznie obniżona w skórze starzejącej się w porównaniu ze skórą osób młodych, nienarażonych na

intensywne ekspozycje na promieniowanie UVR. Wyjaśnia to rolę inhibicji ścieżki sygnału, w której uczestniczy TGF- β pod wpływem ekspozycji na światło, w syntezie kolagenu [26].

ZABURZENIA EKSPRESJI TGF- β W PROCESIE PATOGENEZY RAKA PODSTAWNOKOMÓRKOWEGO (BCC)

Promieniowanie ultrafioletowe, w szczególności UVB, uważane jest za główny czynnik rozwoju BCC. Dowodem na to jest charakterystyczna lokalizacja tego nowotworu, w niemal 80% przypadków dotycząca skóry okolic odsłoniętych. Powszechnie wiadomo, że ekspozycja na promieniowanie UV powoduje zaburzenia w strukturze DNA i RNA, które z kolei mogą być przyczyną zmian w ekspresji białek zaangażowanych w proces kancerogenezy. Dużo uwagi poświęca się roli TGF- β i ścieżce przekazu TGF- β /Smad w patogenezie raków kolczystokomórkowych skóry (SCC, *squamous cell carcinoma*) [27], podczas gdy znaczenie tej cytokiny w rozwoju BCC jest niejasne.

Transformujący czynnik wzrostu nowotworów beta (TGF- β) hamuje podziały komórkowe komórek epitelialnych i epidermalnych. W wielu pracach jednak podkreśla się występowanie zjawiska utraty wrażliwości tkanek na supresyjne właściwości TGF- β [12, 28]. Cui i wsp. [29] udowodnili, że rola TGF- β może być zmienna w kolejnych etapach procesu nowotworowego. W prawidłowych tkankach TGF- β jest inhibitorem proliferacji oraz ma zdolność do zatrzymywania cyklu komórkowego w fazie G1, natomiast w komórkach nowotworowych pełni rolę promotora progresji kancerogenezy oraz tworzenia przerzutów [5, 10, 11, 30]. Zjawisko to nazywane jest „paradoksem TGF- β ” [10, 11].

W kolejnych badaniach porównywano ekspresję wszystkich trzech izoform TGF- β pomiędzy grupą kontrolną a pacjentami z BCC. Stwierdzono, iż w biopsjach skóry pobranych od pacjentów z BCC wykazano nadekspresję TGF- β 1 i receptora TGF- β 2 w podścielisku nowotworu, w porównaniu ze skórą niezmienioną. W komórkach nowotworowych zależność ta nie była już tak silna, ponieważ obserwowano jedynie nieznaczny wzrost ekspresji tych białek [31–33].

W innym badaniu ekspresja białek TGF- β /Smad w skórze nieobjętej procesem nowotworowym u chorych ze zdiagnozowanym wcześniej BCC nie różniła się istotnie od ekspresji tych białek w skórze ludzi zdrowych. Natomiast w przeciwieństwie do omawianych wcześniej wyników autorzy wykazali istotnie podwyższoną ekspresję TGF- β w komórkach BCC [32]. Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań można uznać, że białko Smad3 jest supresorem kancerogenezy, jednak do teraz brakuje jednoznacznych danych pozwalających na określenie roli tego białka w rozwoju BCC, dlatego też to zjawisko wymaga dalszych badań.

PODSUMOWANIE

Wyniki omówionych badań wskazują, że ekspresje TGF- β i białek Smad mogą służyć jako niezależne czynniki prognostyczne nowotworzenia. Udowodniono tę zależność między innymi w raku trzustki czy jelita grubego. Nadal brakuje jednoznacznych badań analizujących wpływ tych białek na rozwój BCC.

Oprócz procesów kancerogenezy istnieje wiele stanów patologicznych, w których obserwuje się nadmierną aktywację TGF- β , na przykład choroby przebiegające z nadmiernym włóknieniem. Z drugiej strony istnieją choroby, w których obserwuje się obniżoną ekspresję TGF- β (na przykład miażdżyca, toczeń rumieniowy układowy). Podobne obserwacje dotyczą skóry starzejącej się, ekspozowanej przewlekłe na UVR. Pomimo istnienia wielu prac wykazujących hamujący wpływ UVR na ekspresję TGF- β , niektóre dane nie potwierdzają tych obserwacji. Stąd też ważne jest prowadzenie dalszych badań analizujących rolę deregulacji szlaku TGF- β /Smad w skórnej fotodestrukcji i kancerogenezie.

PIŚMIENICTWO

- Chechlińska M. Rola cytokiny w procesach nowotworzenia. *Nowotwory. J. Oncol.* 2003; 53: 648–659.
- Witkowska M., Smolewski P. Białka z rodziny SMAD: współczesna wiedza na temat ich ekspresji i potencjalnej roli w chorobach nowotworowych. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2014; 68: 301–309.
- Stępień-Wyrobiec O., Hrycek A., Wyrobiec G. Transformujący czynnik wzrostu (TGF-beta) — budowa, mechanizmy oddziaływania oraz jego rola w patogenezie toczenia rumieniowego układowego. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2008; 62: 688–693.
- Gold L. The role for transforming growth factor- β (TGF- β) in human cancer. *Crit. Rev. Oncog.* 1999; 10: 303–360.
- Stalińska L., Ferenc T. Rola TGF-beta w regulacji cyklu komórkowego. *Postępy Hig. Med. Dosw.* 2005; 59: 441–449.
- De Caestecker M. The transforming growth factor-beta superfamily of receptors. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2004; 15: 1–11.
- Gavert N., Ben-Ze'ev A. Epithelial-mesenchymal transition and the invasive potential of tumors. *Trends Mol. Med.* 2008; 14: 199–206.
- Baum B., Settleman J., Quinlan M. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2008; 19: 294–308.
- Turley E., Veisoh M., Radisky D., Bissell M. Mechanisms of disease: epithelial-mesenchymal transition — does cellular plasticity fuel neoplastic progression? *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5: 280–290.
- Bierie B., Moses H.L. Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 506–520.
- Hata A., Shi Y., Massague J. TGF- β signaling and cancer: structural and functional consequences of mutations in Smads. *Mol. Med. Today* 1998; 4: 257–262.
- Siegel P., Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF- β in homeostasis and cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2003; 3: 807–821.
- Quan T., He T., Kang S., Voorhees J.J., Fisher G.J. Ultraviolet irradiation alters transforming growth factor β /smad pathway in human skin in vivo. *Invest Dermatol.* 2002; 119(2): 499–506.
- Massague J. The transforming growth factor- β family. *Annu. Rev. Cell Biol.* 1990; 6: 597–641.
- Krzemiński S., Knapczyk P. Aktualne poglądy dotyczące znaczenia transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β) w patogenezie niektórych stanów chorobowych. *Wiad. Lek.* 2005; 58: 536–539.
- Taylor M., Parvani J., Schiemann W. The pathophysiology of epithelial-mesenchymal transition induced by transforming growth factor- β in normal and malignant mammary epithelial cells. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* 2010; 15: 169–190.
- Shi Y., Massague J. Mechanism of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685–700.
- Brenner M., Degitz K., Besch R., Berking C. Differential expression of melanoma-associated growth factors in keratinocytes and fibroblasts by ultraviolet A and ultraviolet B radiation. *Br. J. Dermatol.* 2005; 153: 733–739.
- Karbaschi M., Brady N.J., Evans M.D., Cooke M.S. Immuno-slot blot assay for detection of UVR-mediated DNA damage. *Methods Mol. Biol.* 2012; 920: 163–175.
- Quan T., He T., Voorhees J., Fisher G. Ultraviolet irradiation blocks cellular responses to transforming growth factor- β by down-regulating its type-II receptor and inducing Smad7. *Biol. Chem.* 2001; 276: 2634–2635.
- Gambichler T., Skrygan M., Tomi N.S., Breuksch S., Altmeyer P., Kreuter A. Significant downregulation of transforming growth factor- β signal transducers in human skin following ultraviolet-A1 irradiation. *Br. J. Dermatol.* 2007; 156: 951–956.
- Han K.H., Choi H.R., Won C.H. i wsp. Alteration of the TGF-beta/SMAD pathway in intrinsically and UV-induced skin aging. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126: 560–567.
- Grotendorst G.R. Connective tissue growth factor: a mediator of TGF- β action on fibroblasts. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997; 8: 171–179.
- Duncan M.R., Frazier K.S., Abramson S. i wsp. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β -induced collagen synthesis: down-regulation by cAMP. *FASEB J.* 1999; 13: 1774–1786.
- Hwang K.A., Yi B.R., Choi K.C. Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Lab. Anim. Res.* 2011; 27: 1–8.
- Lai K., Di Girolamo N., Conway R.M., Jager M.J., Madigan M.C. The effect of ultraviolet radiation on choroidal melanocytes and melanoma cell lines: cell survival and matrix metalloproteinase production. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245: 715–724.
- Han G., Wang X.J. Roles of TGF-beta signaling Smads in squamous cell carcinoma. *Cell Biosci.* 2011; 1: 41.
- Ewan K., Henshall-Powell R., Ravani S. i wsp. Transforming growth factor- β 1 mediates cellular response to DNA damage in situ. *Cancer Res.* 2002; 62: 5627–5631.
- Cui W., Fowles D.J., Bryson S. i wsp. TGFbeta1 inhibits the formation of benign skin tumors, but enhances progression to invasive spindle carcinomas in transgenic mice. *Cell* 1996; 86: 531–542.
- Li A.G., Lu S.L., Han G., Kulesz-Martin M., Wang X.J. Current view of the role of transforming growth factor β 1 in skin carcinogenesis. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2005; 10: 110–117.
- Schmid P., Itin P., Ruffli T. In situ analysis of transforming growth factors- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) and TGF- β type II receptor expression in basal cell carcinomas. *Br. J. Dermatol.* 1996; 134: 1044–1051.
- Gambichler T., Skrygan M., Kaczmarek J. i wsp. Increased expression of TGF-beta/Smad proteins in basal cell carcinoma. *Eur. J. Med. Res.* 2007; 12: 509–514.
- Furue M., Kato M., Nakamura K. i wsp. Dysregulated expression of transforming growth factor β and its type-I and type-II receptors in basal-cell carcinoma. *Int. Cancer* 1997; 71: 505–509.